UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES STOFFWECHSELS BIOGENER AMINE DURCH PRENYLAMIN (SEGONTIN^{R})

---

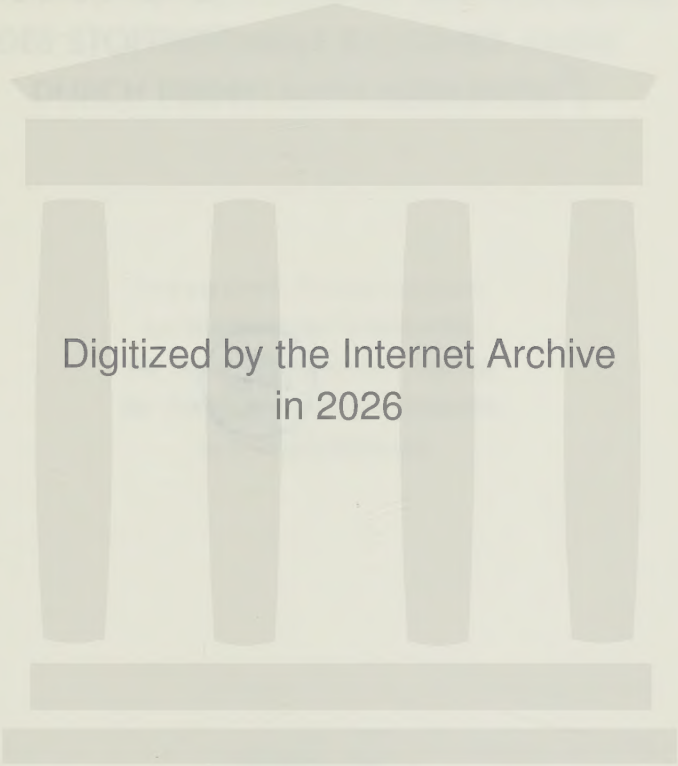
von

Gabriele Bachmann

aus Zwickau/Sa.

1967

1967 № 246


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0020

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES STOFFWECHSELS BIOGENER AMINE DURCH PRENYLAMIN (SEGONTIN^{R})

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gabriele Bachmann
aus Zwickau/Sa.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. Dr. G. Steinhardt

Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 9. 1967

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning
für die Überlassung des Themas
meiner Dissertation und die Über-
nahme des Referates zu danken.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Priv. Doz. Dr. E. Schmid
für die Unterstützung und
wertvolle Beratung bei der
Anfertigung meiner Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Vorbereitung der Platten zur Dünnschichtchromatographie	2
Harnextraktion	2
Fließmittelsysteme	3
Lokalisation der Metaboliten	3
Quantitative Bestimmung	3
Semiquantitative Bestimmung	4
Untersuchungsmaterial	5
Ergebnisse	6
Diskussion	18
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	24

Der coronarwirksamen Substanz Prenylamin (Segontin^{R}) werden verschiedene Angriffspunkte im Stoffwechsel biogener Amine zugeschrieben. Nach SCHÖNE und LINDNER (25), CARLSSON und Mitarbeitern (4), SCHÜMANN und WEIGMANN (27) und anderen setzt Prenylamin Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin aus Speichergranula frei. Der Spiegel dieser biogenen Amine im Gewebe nimmt ab. Von KUSCHKE wurde im akuten Versuch beim Menschen ein Anstieg von Katecholaminen im Blut und eine Mehrausscheidung von Noradrenalin, besonders auch von Adrenalin im Harn gefunden. Weitere Angriffspunkte von Prenylamin scheinen darin zu liegen, daß die erregende Wirkung der endogen freigesetzten Gewebshormone blockiert wird. KUSCHKE und Mitarbeiter (15) fanden eine Abschwächung der Kreislaufwirkung des indirekt über die Freisetzung von Noradrenalin wirkenden Sympathikomimetikums Tyramin (10).

In den vorliegenden Untersuchungen sollte der Einfluß von Prenylamin im akuten Versuch und bei wiederholter Applikation auf den Umsatz biogener Amine im menschlichen Organismus anhand der Ausscheidung von Vanillinmandelsäure, Vanillinsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn geprüft werden. Zusätzlich war die Umsetzung von Tyramin zur p-Hydroxyphenylessigsäure wegen der auffälligen Abschwächung des Tyramin-Effektes auf den Blutdruck nach Prenylamin zu untersuchen.

M e t h o d i k :

Glasplatten (20 x 20 cm) werden mit der Sorptionsmasse in einer Dicke von 0,25 mm mit Hilfe des Desaga-Streichgerätes (Grundausrüstung Nr. 600) beschichtet.

Sorbentien: Kieselgel G "Merck" bzw. Kieselgur G "Merck" für Dünnschichtchromatographie nach "Stahl" (28).

Vorbereitung der Platten zur Dünnschichtchromatographie:

1. Jeweils 5 Platten mit einem Gemisch aus 30,0 g Kieselgel G und 60 ml Aqua dest. (ca. 1 Min. gut durchschütteln) beschichten und ca. 30 Min. bei 100° C trocknen.
2. Jeweils 5 Platten mit Kieselgel G und Kieselgur G im Verhältnis 1 : 1 (je 25 g) unter Zusatz von 2,5 g Leuchtpigment ZS super "Riedel de Hean" und 90 ml Aqua dest. beschichten, 1 Stunde bei etwa 100° C trocknen und 12 Stunden im Exsikkator aufbewahren.

Harnextraktion:

10 - 20 ml Sammelurin mit konz. HCl auf pH 1 ansäuern, mit NaCl sättigen und 3mal mit je 50 ml Diäthyläther p.a. bzw. 3mal 40 ml Essigsäureäthyläther p.a. durch gründliches Ausschütteln extrahieren; Extrakte im Wasserbad eindampfen. Auflösen des Rückstandes in 1 ml Äthanol bzw. Ester bei Kühlung auf 0° C im Eiswasserbad. Auftragen der Harnextrakte mittels einer graduierten Spezialpipette, anschließend aufsteigende Chromatographie.

Fließmittelsysteme (21, 22):

Routinemäßig wurde das alkalische Steigmittelsystem Isopropanol : Essigsäureäthylester : Ammoniak : Wasser im Verhältnis 45:30:17:8 (Fließmittelgemisch I, aufsteigende Chromatographie bei Normalsättigung) angewandt. Als Fließmittelgemisch II wurde anschließend, nach Zwischentrocknen, Benzol : Eisessig im Verhältnis 90:10 (zweimalige aufsteigende Chromatographie bei Kammersättigung) verwendet.

Lokalisation der Metaboliten:

Die einzelnen Substanzen wurden bei Verwendung von Fluoreszenz-Platten unter dem UV-Licht (Hanau-Lampe) bei 254 mμ lokalisiert. Hierfür waren in der Regel 5 γ der Substanz erforderlich. Als Sprühreagentien wurden verwendet: 2,6-Dichlorchinon-4-chlorimid (0,1 % in Methanol) bzw. diaztiertes p-Nitranilin (5 ml der 0,1%igen Lösung, 5 ml 0,2%ige Lösung von Natriumnitrit in Aqua dest., 1 ml 1N NaOH, nach dem Mischen sofort verwenden). Die Nachweisgrenze für Substanzen, die sich damit anfärbten, lag in der Regel bei 0,1 γ.

Quantitative Bestimmung der Vanillinmandelsäure, der Vanillinsäure und der 5-Hydroxyindolessigsäure (21, 31):

Bandförmiges Auftragen der eingeengten Extrakte, 150 μl, Entwicklung in den Fließmittelgemischen I und II, Lokalisation der Metaboliten anhand der Leitchromatogramme mit Reinsubstanzen, sowie Extrakt mit Zusatz von Reinsubstanzen unter dem UV-Licht, anschließend Färbung der Leitchromatogramme mit Dichlorchinonchlorimid. Die metabolithaltigen Zonen des nicht gefärbten Mittelfeldes trägt man ab, gibt

die Substanz in spitzkonige Zentrifugengläser, eluiert mit 7 ml Titrosolpuffer pH 1, zentrifugiert, pipettiert jeweils 5 ml Überstand ab zur Farbreaktion mit diazotiertem p-Nitranilin. Ablesen der Extinktion bei 510 m/µ im Photometer Zeiß "Elko II" bei 2 cm Schichtdicke.

Semiquantitative Bestimmung der p-Hydroxyphenylessigsäure:

Auftragen von 0,25, 0,5, 0,75 und 1,0 /ug p-Hydroxyphenylessigsäure, sowie 2,5, 5,0, 7,5 und 10,0 /ug Harnextrakt auf Kieselgelplatten. Entwicklung im Fließmittelgemisch I. Anschließend werden die Platten 15 Minuten lang einer starken UV-Strahlung (Hanau-Höhensonne) ausgesetzt. Die p-Hydroxyphenylessigsäure kann nach der Bestrahlung als fluoreszierender Fleck von anderen Metaboliten gut abgegrenzt werden. Als Leitchromatogramm dient Extrakt mit Zusatz von Reinsubstanz.

In drei Fällen wurde die Bestimmung der 5-HIE nach der Methode von SCHÖN und Mitarbeitern (24) vorgenommen.

Insgesamt erfolgten mehr als 1100 Einzelbestimmungen der Aminmetaboliten. Der mittlere Fehler betrug bei Doppelbestimmungen der Vanillinmandelsäure und der Vanillinsäure 6 bzw. 7 % und für die 5-Hydroxyindolessigsäure 10 %.

Untersuchungsmaterial:

Bei allen Versuchspersonen wurde der 24-Stunden-Harn vor der Zufuhr von Prenylamin an drei Kontrolltagen in je zwei Perioden von 7 bis 19 Uhr und 19 bis 7 Uhr gesammelt. Fünf gesunde freiwillige Probanden nahmen im subakuten Versuch eine Woche lang 3 x 60 mg Prenylamin ein. Am ersten Belastungstag wurde der Harn von 7 bis 9 Uhr, 9 Uhr bis 12 Uhr, 12 bis 15 Uhr, 15 bis 19 Uhr und 19 bis 7 Uhr fraktioniert gesammelt. An den folgenden Belastungstagen, sowie den abschließenden drei Kontrolltagen, erfolgte die getrennte Untersuchung des Tages-und Nachtharnes wie in der Vorperiode.

Fünf Klinikpatienten erhielten nach dreitägiger Vorbeobachtung einmal 180 mg Prenylamin nüchtern per os, wobei am Belastungstag der Harn fraktioniert gesammelt wurde. Bei vier weiteren Patienten applizierten wir an drei Belastungstagen, die jeweils durch drei belastungsfreie Tage getrennt waren, einmal 180 mg, einmal 300 mg und nochmals 180 mg Prenylamin als Einzeldosis per os. Je drei Kontrolltage gingen der ersten Belastung voraus bzw. schlossen sich der dritten Belastung ebenfalls an. Sammelharne wurden, wie oben angegeben, gewonnen.

Bei sieben Patienten, die je 2mal einer diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung unterzogen wurden, wurden die Harne vor, während und nach der Katheteruntersuchung über 2 bis 10 Stunden getrennt aufgefangen. Während des Katheters wurden den Mengen Tyramin, die zwischen 44 mg und 74,5 mg lagen, appliziert. In zufälliger Verteilung erhielten die Patienten entweder vor dem ersten oder dem zweiten Herzkatheter 5 Tage lang 3 x 60 mg Prenylamin täglich per os.

E r g e b n i s s e :

Die Vanillinmandelsäure stieg bei vier der fünf gesunden Probanden am ersten Tag der Segontinzufuhr über die Kontrollwerte an und ging anschließend auf das Ausgangsniveau zurück. Im fünften Fall kam es am dritten und vierten Tag der Medikamenteneinnahme zu einer Mehrausscheidung des Katecholaminmetaboliten (Abb. 1). Ein Abfall der in Tages- und Nachtharnen getrennten VMS-Mengen bei weiterer Zufuhr wurde nicht beobachtet; bei einem Fall wurde am Ende sogar nochmals ein hoher Wert gefunden. Veränderungen im Tag-Nacht-Rhythmus der Aminmetaboliten, die auf die Applikation von Prenylamin zurückgeführt werden könnten, traten nicht auf. Auch der Serotonin-Metabolit 5-Hydroxyindolessigsäure ließ am ersten Belastungstag mit 3 x 60 mg Prenylamin in allen Fällen einen Anstieg erkennen, ohne daß der bis 10 mg/24 Std. reichende Normbereich überschritten wurde (Abb. 1). Die Ausscheidung der Vanillinsäure blieb bei drei von fünf Personen etwa konstant. Bei zwei Personen trat ein deutlicher Anstieg über die Ausgangswerte auf, obwohl die diätetischen Vorschriften zur Vermeidung eines Anstieges der exogenen VS durch Auslassen von Süßspeisen, Obst, Einschränkung der Gemüsezufuhr eingehalten wurden.

Bei Applikation von 180 mg Prenylamin als Einzeldosis kam es bei allen Fällen zu einem Anstieg der Vanillinmandelsäure und der 5-Hydroxyindolessigsäure. Das Maximum des Anstieges trat zu verschiedenen Zeitpunkten auf, in zwei von fünf Fällen bereits innerhalb der ersten 2 Stunden, stets jedoch innerhalb der ersten 8 Stunden.

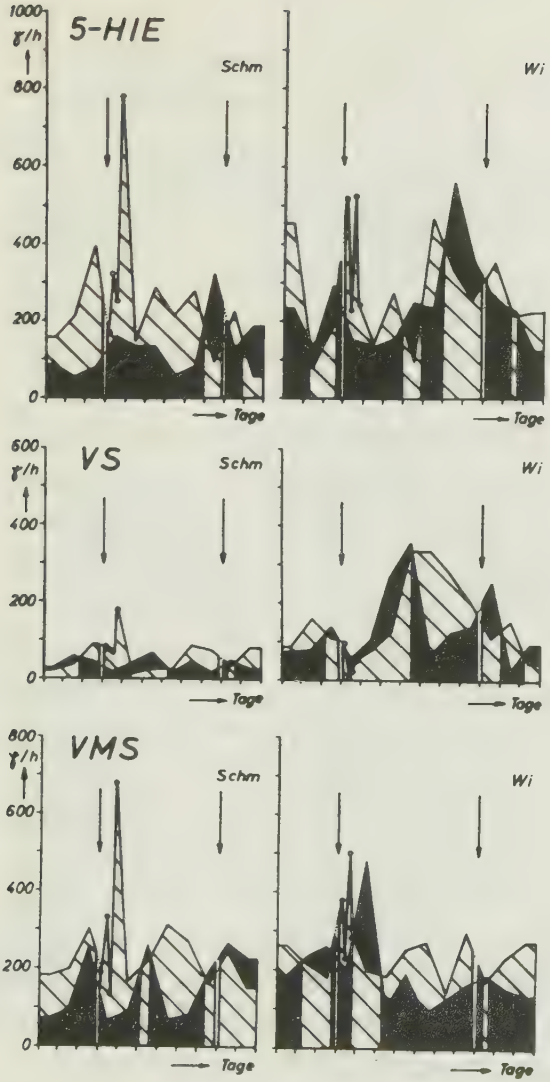


Abb. 1)
Ausscheidung von VMS, VS und 5-HIE bei 2 gesunden Versuchspersonen vor, während und nach 7-tägiger Zufuhr von 3 x 60 mg Prenylamin täglich (zwischen den Pfeilen).
Tagesharne = schraffiert, Nachtharne = schwarz.

Ein Anstieg der Vanillinsäure über die Kontrollwerte hinaus wurde nur in zwei von fünf Fällen gefunden. Auch in der dritten Gruppe von vier Personen kam es nach 180 mg Prenylamin per os als Einzeldosis immer zum Anstieg der VMS und VS über die Ausgangswerte (Abb. 2 - 5, Tabelle). In den darauffolgenden drei belastungsfreien Tagen entsprachen die Ausscheidungswerte der Metaboliten, unter Berücksichtigung der spontanen Periodik - nach TAUTZ und Mitarbeitern (30) - etwa den Kontrollwerten vor der Belastung. Nach Verabreichung von 300 mg Prenylamin als Einzeldosis stiegen die VMS- und VS-Werte 3mal auf höhere Werte an als bei Belastung mit 180 mg Segontin. Bei dieser Dosis wurde einmal eine Blutdruckkrise mit Anstieg auf Werte von 260/140 mm Hg und Flush, einmal Diarrhoe und einmal völlige Abgeschlagenheit gefunden. Die dritte Belastung wurde, ebenso wie die erste, ohne Nebenreaktionen vertragen. Ein gesicherter Anstieg der Aminmetaboliten fand sich nur noch in zwei von vier Fällen. Die Ausscheidung der Katecholamin-Metaboliten an den folgenden drei Beobachtungstagen lag in zwei Fällen niedriger als während der Vorbeobachtung. Die 5-HIE ließ bei der ersten Applikation von 180 mg Prenylamin, sowie bei der zweiten Belastung mit 300 mg ebenfalls einen Anstieg auf etwa das Doppelte der Ausgangswerte erkennen. Bei der dritten Belastung mit 180 mg Prenylamin war keine sichere Wirkung mehr zu beobachten.

Bei sieben Herzkranken schwankte die Ausscheidung der VMS vor der Herzkatheter-Untersuchung ohne Vorbehandlung mit Prenylamin zwischen 100 µg/Std. und 550 µg/Std. und betrug durchschnittlich 250 µg/Std.. Während des

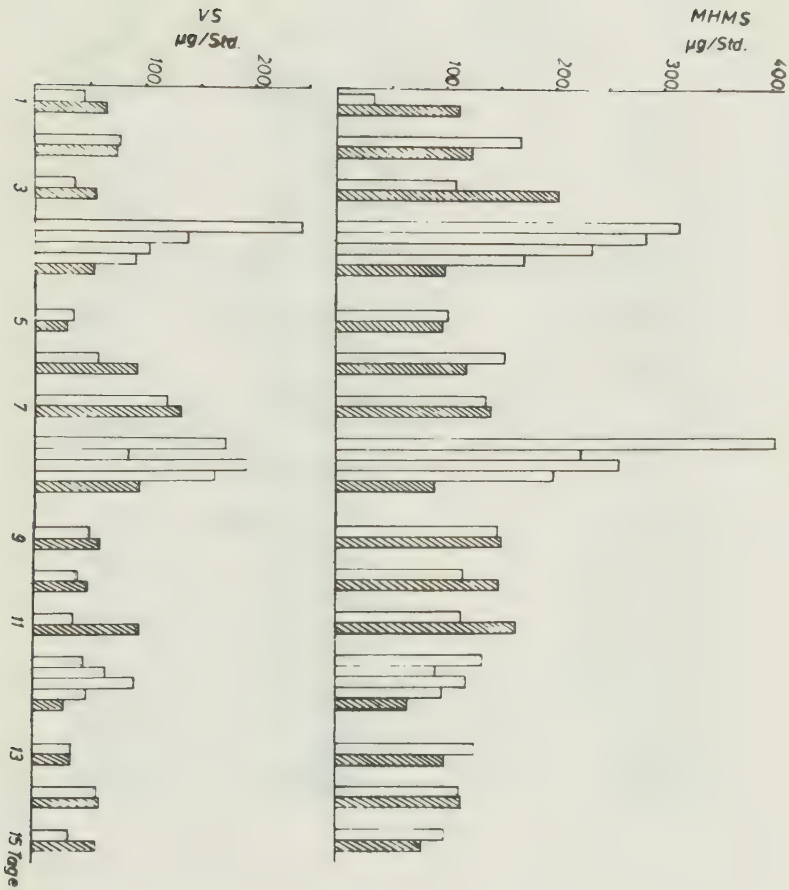


Abb. 2)

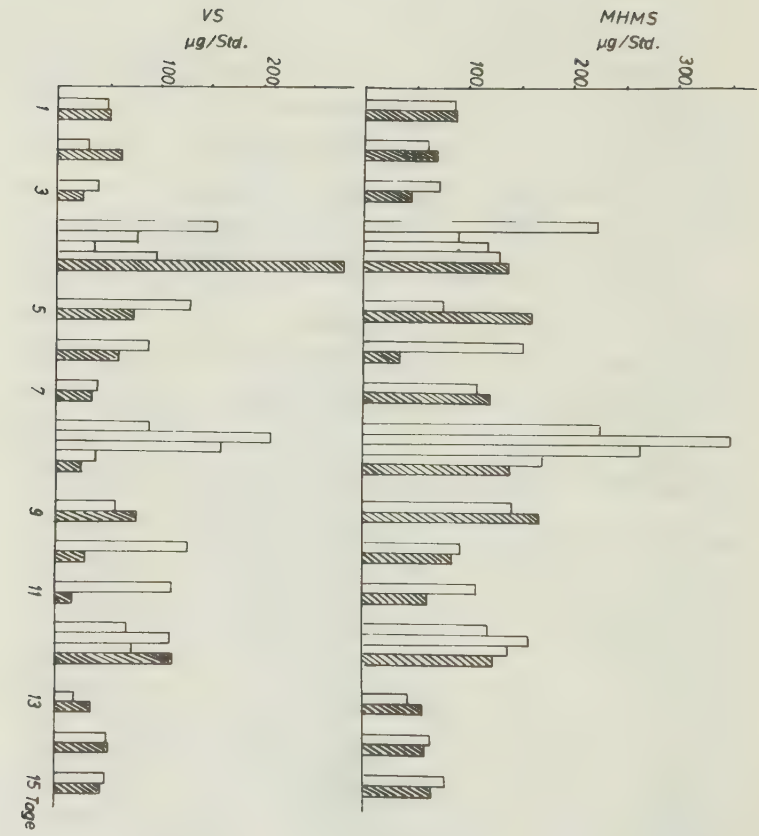


Abb. 3)

Abb. 4)

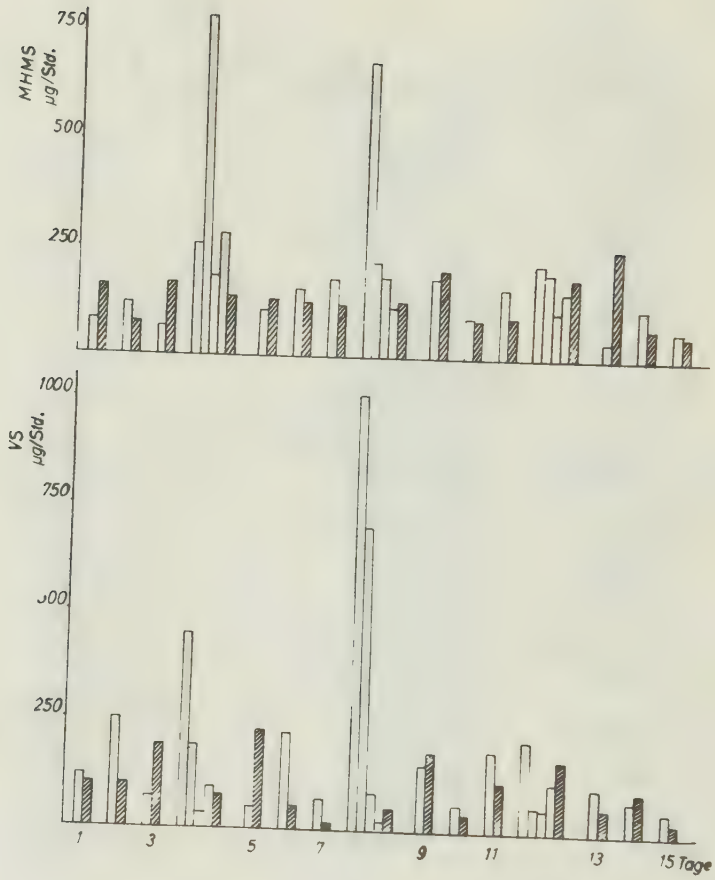


Abb. 5)

Abb. 2-5): Bei 4 Versuchspersonen Ausscheidung von VMS und VS bei 3 Einzelbelastungen mit 180 mg (4.Tag), 300 mg (8.Tag) und 180 mg (12.Tag) Prenylamin als Einzeldosis.

Tabelle: Gemittelte Werte der VMS und VS (mg/12 Std.) bei 4 gesunden Probanden vor, während und nach wiederholter Applikation von Prenylamin (vgl. Text).

T = Tagesharne, N = Nachtharne

Vanillinmandelsäure (mg/12 Std.):

F	Leertage		Prenyl-amin 180 mg		Leertage		Prenyl-amin 300 mg		Leertage		Prenyl-amin 180 mg		Leertage	
	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N
1	1,1	1,6	4,6	1,7	1,7	1,5	3,6	1,6	1,8	1,6	2,1	2,3	0,9	1,6
2	0,9	0,8	1,7	1,7	1,5	1,3	3,0	1,7	1,4	1,3	1,7	1,5	0,8	0,7
3	1,3	1,8	3,0	1,2	1,6	1,4	3,3	1,1	1,5	1,9	1,3	0,8	1,4	1,2
4	1,4	1,1	2,0	1,6	1,1	1,2	2,4	1,2	1,2	1,0	1,3	0,6	0,9	0,8

Vanillinsäure (mg/12 Std.):

F	Leertage		Prenyl-amin 180 mg		Leertage		Prenyl-amin 300 mg		Leertage		Prenyl-amin 180 mg		Leertage	
	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N	T	N
1	1,8	1,6	2,3	0,9	1,3	1,2	5,5	0,6	1,6	1,3	1,3	2,0	0,9	0,7
2	0,5	0,6	1,1	3,4	1,0	0,7	1,4	0,3	1,2	0,5	1,0	1,4	0,5	0,5
3	0,6	0,8	1,7	0,7	0,9	1,0	1,8	1,2	0,5	0,8	0,7	0,3	0,5	0,6
4	0,4	0,5	0,8	0,7	0,8	0,8	1,1	1,0	0,9	0,8	1,1	0,5	0,6	0,7

Katheterismus fanden sich Stundenmengen zwischen 50 µg und 335 µg (Mittel 214 µg/Std.). Diese Werte entsprachen früheren, bei Herzkatheter-Untersuchungen gewonnenen Ergebnissen. Sie liegen höher als die bei herzkranken Klinikpatienten unter Ruhebedingungen gefundene VMS-Ausscheidung (19). Nach 5-tägiger Vorbehandlung mit Prenylamin fanden wir in der Periode vor der Herzkatheter-Untersuchung Stundenmengen des Katecholaminmetaboliten zwischen 40 µg und 132 µg (Mittelwert 80 µg/Std.). Während des Katheters ergaben sich Mengen zwischen 20 µg/Std. und 154 µg/Std. im Durchschnitt von 66 µg/std. (Abb. 6 und 7).

Die Verminderung des Katecholaminumsatzes in der Erwartungsperiode vor und während der Katheter-Untersuchungen nach Vorbehandlung mit Prenylamin war mit dem Wilcoxen-Test zu sichern ($2\alpha < 0{,}1$). In den anschließenden Harnsammelperioden während der Nacht und am darauffolgenden Tag wurden von den Probanden VMS-Mengen von 12,5 bis 242 µg/Std. ausgeschieden; zwischen den Werten nach Prenylamin und den Kontrollwerten bestanden für diese Sammelperioden keine gesicherten Differenzen.

Berechnungen der Wiedergewinnung von Tyramin als p-Hydroxyphenylessigsäure wurden dadurch erschwert, daß nur ein kleiner Anteil des applizierten Tyramins in Form der freien Phenolsäure im Harn erschien. Dieser Befund ist auffallend, da Tyramin als bevorzugtes Substrat der Monoaminoxydase gilt (3) nach BLASCHKO. Bei intravenöser Infusion von 44 mg bis 74,5 mg Tyramin fanden wir mit oder ohne Vorbehandlung von Prenylamin im Mittel etwa

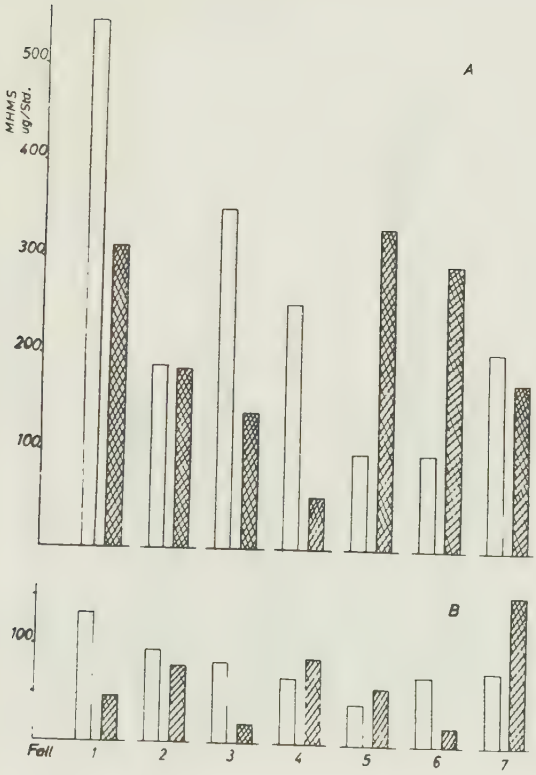


Abb. 6)
Ausscheidung von VMS in 2-Stunden-Harnen vor der Herzkatheter-Untersuchung ("Erwartungsperiode" = weiße Säulen) und während des Herzkatheters (schraffierte Säulen) bei 7 Versuchspersonen.
A = Kontrollwerte
B = Nach Vorbehandlung mit 3 x 60 mg Prenylamin täglich.

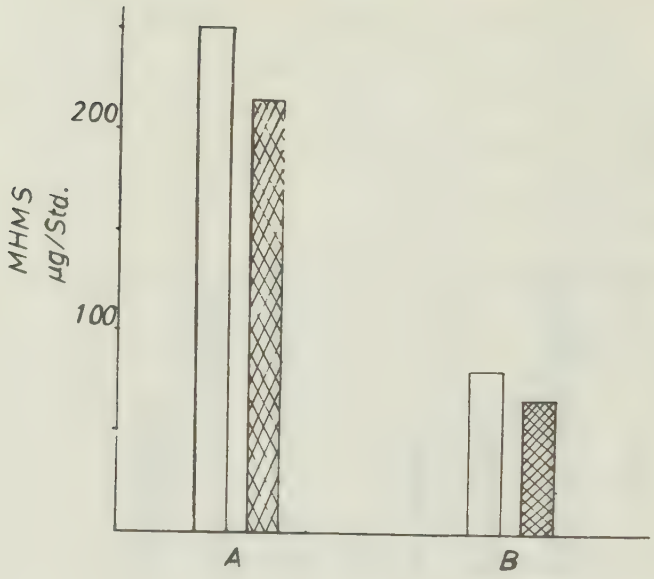


Abb. 7)
Mittelwerte der VMS-Ausscheidung im Harn bei Herzkatheteruntersuchungen vor (A) und nach (B) Vorbehandlung mit Prenylamin.

10 % der applizierten Dosis im 24-Stunden-Harn wieder (Abb. 8). Versuche mit Säurehydrolyse des Harns ergaben keine höhere Wiederfindung.

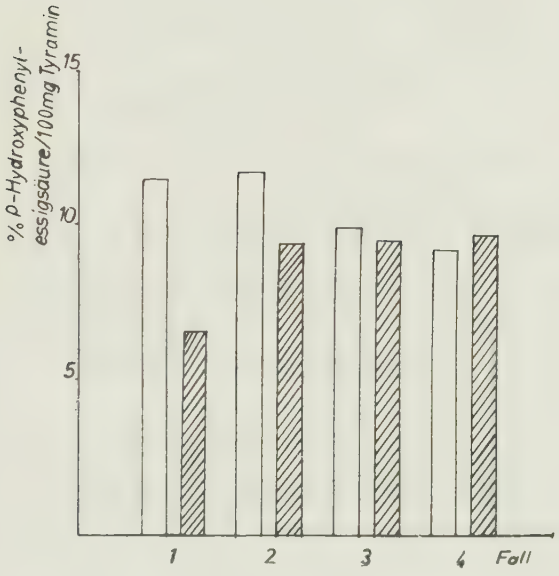


Abb. 8)
Harnausscheidung von p-Hydroxyphenylessigsäure nach intravenöser Applikation von Tyramin vor (weiße Säulen) und nach (schraffierte Säulen) Vorbehandlung mit Prenylamin.

D i s k u s s i o n :

Prenylamin gilt als eine Substanz, die in vitro aus isolierten Granula und am Ganztier eine starke, mit dem Effekt des Reserpins vergleichbare Freisetzung von Katecholaminen bewirkt (4, 5, 9, 17, 26), wobei isolierte Granula des Nebennierenmarkes Prenylamin an Stelle von Noradrenalin aufnehmen (17). Zusätzlich wird die von Adenosintriphosphat und Magnesium abhängige Aufnahme von Katecholaminen in die Speichergranula gehemmt (7, 17). Gleichzeitig können aber sowohl Reserpin wie auch Prenylamin in niedrigen Konzentrationen die spontane Freisetzung von Aminen aus isolierten Granula hemmen (9). Unterschiede in der Wirkungsweise von Prenylamin und Guanethidin werden von CARLSSON und WALDECK (5) betont. An der isoliert durchströmten Nebenniere sind die Ergebnisse nicht einheitlich. BIECK (2) berichtete über eine Katecholamin-Liberierung, während selbst hohe Konzentrationen von Prenylamin nach von EULER und Mitarbeitern (9) keine Freisetzung bewirken sollen.

Wenn dabei der Wirkungsmechanismus von Prenylamin im Tierexperiment noch nicht im einzelnen geklärt werden konnte, so scheinen Untersuchungen am Menschen mit den üblichen therapeutischen Dosen doch zur Diskussion über den Wirkungsmodus beitragen zu können. Unsere Befunde über einen initialen Anstieg von Vanillinmandelsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure bei einmaliger Applikation von Prenylamin stimmen im akuten Versuch überein

mit der von KUSCHKE und Mitarbeitern (15) gefundenen Freisetzung von Katecholaminen und Ergebnissen von KIRBERGER (14), der einen Anstieg der 5-HIE im Harn beobachtete.

Erfolgen die Bestimmungen von Aminen und ihrer Metaboliten in Harnen, die über 24 Stunden und länger gesammelt werden, so tritt der Effekt von Prenylamin weniger deutlich hervor (15). In unseren Versuchen, bei denen anfangs die Harne nach Prenylamin in kurzen Zeitabschnitten fraktioniert aufgefangen wurden, gingen bei Dauermedikation die Werte der Vanillinmandelsäure und der 5-Hydroxyindolessigsäure nach dem ersten Tag auf die Ausgangswerte zurück. Der weitere Verlauf der Metaboliten-Ausscheidung war von ihrer spontanen Periodik (30) nicht sicher zu unterscheiden. Nach 8-tägiger Applikation war eine verminderte Harnausscheidung der VMS, wie sie von RAUEN und AEBERT (18) nach 14tägiger Medikation beschrieben wurde, noch nicht zu verzeichnen. Bei wiederholten Einzelbelastungen im jeweiligen Abstand von drei Tagen fanden wir eine Abschwächung des Segontin-Effektes auf die VMS- und 5-HIE-Ausscheidung. Nach der letzten Belastung sanken die 24-Stunden-Mengen der VMS an den folgenden Tagen gering unter die Kontrollwerte zu Versuchsbeginn ab. Unsere Befunde lassen vermuten, daß Prenylamin nicht an allen Speichern biogene Amine gleichmäßig freisetzt, sondern an einzelnen Kompartimenten bevorzugt angreift.

Schwierig zu deuten ist der unter Prenylamin beobachtete

Anstieg der Vanillinsäure. Ein ähnlicher Effekt wurde für α-Methyldopa beschrieben (29). Der Zeitpunkt, in dem dieser Effekt beobachtet wurde, war bei den einzelnen Fällen verschieden. Ein rascher, mit der Erhöhung der Vanillinmandelsäure parallel verlaufender Anstieg der Vanillinsäure, wie er vor allem bei Belastung mit 300 mg Prenylamin beobachtet wurde, macht eine vermehrte Metabolisierung von VMS zu VS (6) weniger wahrscheinlich als eine direkte Herkunft der Phenolsäure aus anderen biogenen Aminen oder ihrer Vorstufen, wobei die Abbauwege bisher nicht geklärt sind.

Befunde von KUSCHKE und Mitarbeitern (15) und an unseren Patienten gleichzeitig vorgenommene haemodynamische Beobachtungen (1) über den Antagonismus zwischen Prenylamin und Tyramin sind von besonderem Interesse. Die Wirkung von Tyramin auf den arteriellen Blutdruck und auf den Druck in der Art. pulmonalis wird durch mehrtägige Vorbehandlung mit Prenylamin abgeschwächt, ohne daß sich der oxydative Abbau des Amins ändert. Ein beschleunigter Abbau von Tyramin nach Prenylamin-Applikation kommt demnach als Ursache der Hemmung des haemodynamischen Tyramin-Effektes nicht in Frage. Die Wirkung von Noradrenalin und von Alupent wird durch Prenylamin dagegen nicht modifiziert. Der Ruhe-Blutdruck sinkt nicht ab; orthostatische Kreislaufreaktionen im Kipptischversuch fehlen. Diese Befunde lassen erkennen, daß die zur Erhaltung der Kreislaufreaktionen erforderlichen Amin-Depots durch Prenylamin funktionell kaum beeinflußt werden, obwohl nach KUSCHKE (15)

Prenylamin am Nebennierenmark bevorzugt Adrenalin freisetzen soll. Nach SCHÖNE und LINDNER (25) wurde eine Katecholamin-Entspeicherung in den sympathischen Ganglien und der Gefäßwand gefunden.

Stellt man sich die Frage, auf welchem Wege der Tyramin-Antagonismus von Prenylamin zustandekommt, so geben die bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen wenig Aufschluß darüber, ob Tyramin den Blutdruck über eine gleichmäßige Freisetzung von Katecholaminen aus den Speichern an die Rezeptoren erhöht oder pressorische Amine aus einzelnen Depots bevorzugt freisetzt. Nach HOLTZ und PALM (13) entspeichert Tyramin bei der Ratte Katecholamine vor allem aus dem Myokard, ohne das Nebennierenmark zu beeinflussen.

An Patienten unserer Klinik wurden orientierend Untersuchungen mit Injektion von Tyramin in verschiedene Gefäßgebiete vorgenommen (1). Dabei war der Blutdruck-Anstieg am höchsten nach Injektion des Neurosymathikomimetikums in die Art. pulm. oder in die Herzventrikel, während bei intraarterieller Injektion in die Aorta in Höhe der Nebennierenarterien oder unterhalb dieser nur schwache Blutdruckreaktionen auftraten. Die Wirkung von Tyramin müßte daher vorwiegend am Myokard zu suchen sein. Daraus könnte man den indirekten Schluß ziehen, daß auch Prenylamin vorwiegend am Herzen angreift und auf diesem Wege die Abschwächung der Blutdruckwirkung von Tyramin verursacht. Versuche über die Verteilung von C^{14}-Prenylamin im Tier-

experiment (23), die keine bevorzugte Anreicherung der Radioaktivität im Myokard ergeben, sprechen nicht gegen diese Vermutung, da keine Trennung von Prenylamin und möglicherweise vorhandenen Metaboliten erfolgte.
Ein weiterer Angriffspunkt von Prenylamin ist wahrscheinlich am Zentralnervensystem zu suchen (20). Elektroenzephalographische Untersuchungen lassen Schwankungen der α-Frequenz und sekundär eine Verschiebung des α-Spektrums erkennen. Außerdem ist eine psychotrope, tranquillisierende Wirkung nachweisbar. Dieser Effekt von Prenylamin ähnelt der Wirkung von α-Methyldopa (29). Mit diesem Befund stimmt überein, daß die, anhand der VMS-Ausscheidung im Harn erfaßte, emotionelle Belastung durch eine Herzkatheter-Untersuchung nach Vorbehandlung mit Prenylamin erheblich abgeschwächt ist. Diese, in unseren Versuchen nachgewiesene, zentrale Wirkung der coronarerweiternden Substanz dürfte für die klinische Anwendung von Prenylamin bei Kranken mit Angina pectoris im Wirkungsspektrum mit an erster Stelle stehen.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Prenylamin (Segontin^{R}) bewirkt bei Menschen im akuten Versuch eine vermehrte Harnausscheidung der Aminmetaboliten Vanillinmandelsäure, Vanillinsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure. Bei weiterer Zufuhr gehen die Werte der Aminmetaboliten auf die unter Kontrollbedingungen gefundenen Mengen zurück. Nach wiederholten Einzelbelastungen mit Prenylamin wird der Anstieg dieser Metaboliten abgeschwächt. Eine Vorbehandlung mit Prenylamin hemmt den Anstieg der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung, der bei der emotionellen Belastung durch eine Herzkatheter-Untersuchung auftritt. Ein Angriffspunkt von Prenylamin an verschiedenartigen Aminspeichern wird diskutiert; dem zentralen Effekt kommt bei der Therapie der Angina pectoris wahrscheinlich erhebliche Bedeutung zu.

Literaturverzeichnis

1.) BACHMANN, K.:
unveröffentlichte Befunde

2.) BIECK, P.:
Diss. Würzburg (1963)

3.) BLASCHKO, H.:
Pharmacol. Rev. 4 (1952) 415

4.) CARLSSON, A., N.A. HILLARP and B. WALDECK:
Acta physiol. scand. 59 (1963) 215

5.) CARLSSON, A. and B. WALDECK:
Acta pharmacol. et toxikol. 22 (1965) 293

6.) DISCHERL, W., H. THOMAS und H. SCHIEFERS:
Acta endocr. (Kbh.) 39 (1962) 385

7.) EULER, U.S. v. and F. LISHAJKO:
Biochem. Pharmacol. 9 (1962) 77

8.) EULER, U.S. v. and F. LISHAJKO:
Experientia 16 (1960) 376

9.) EULER, U.S. v., L. STJÄRNE and F. LISHAJKO:
Life Sciences 3 (1964) 35

10.) FLECKENSTEIN, A. and J.H. BURN:
Brit. J. Pharmacol. 8 (1953) 69

11.) FLÜGEL, F., BENTE, D. und E. SCHMID-CLAUDY, in
Symposium über die Therapie des Hochdrucks,
Freiburg (1963), S. 177

12.) FLÜGEL, F., BENTE, D. und N.A. TAUTZ, in
Hochdruck-Forschung, herausgegeben von
Thieme-Verlag, Stuttgart (1965), S.34

13.) HOLTZ, P. und D. PALM:

Arch. exp. Path. Pharmakol. 252 (1965) 144

14.) KIRBERGER, E. und U. MOHS:

Med. Klin. 56 (1961) 2211

15.) KUSCHKE, H.J., H. IDRISS und F. ECKMANN:

Klin. Wschr. 43 (1965) 617

16.) LINDNER, E.:

Arzneim.-Forsch. 10 (1960) 569

17.) PHILIPPU, A., D. PALM and H.J. SCHUMANN:

Nature, Lond. 205 (1965) 183

18.) RAUEN, H.M. und J. AEBERT:

Klin. Wschr. 42 (1964) 443

19.) SCHMID, E., K. BACHMANN, G. SCHMERWITZ:

Z. f. Kreislauf-Forsch. 54 (1965) 521

20.) SCHMID, E., K. BACHMANN, N.A. TAUTZ und D. BENTE:

Arzneim.-Forsch. 16 (1966) 267

21.) SCHMID, E. und N. HENNING:

Klin. Wschr. 41 (1963) 566

22.) SCHMID, E., L. ZICHA, J. KRAUTHEIM, und J. BLUMBERG:

Med. exp. 7 (1962) 8

23.) SCHMIDT, H.A.F., A. HÄUSSLER und W. HOFFMANN:

Arzneim.-Forsch. 13 (1963) 173

24.) SCHÖN, H., W. ORDNUNG und E. SCHMID:

Klin. Wschr. 38 (1960) 405

25.) SCHÖNE, H.H. und H. LINDNER:

Arzneim.-Forsch. 10 (1960) 583,

Klin. Wschr. 40 (1962) 1196

26.) SCHÜMANN, H.J. und A. PHILIPPU:

Arch. exp. Path. Pharmacol. 241 (1961) 273

27.) SCHÜMANN, H.J. und E. WEIGMANN:

Arch. exp. Path. Pharmacol. 240 (1960) 275

28.) STAHL, E.:

Dünnschichtchromatographie, ein Laborat.-Handb.

Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg

(1962)

29.) STOTT, A.W. and R. ROBINSON:

J. Pharm. Pharmacol. 15 (1963) 773

30.) TAUTZ, N.A., E. SCHMID und D. BENTE:

Arzneim.-Forsch. 14 (1964) 505

31.) TAUTZ, N.A., G. VOLTMER und E. SCHMID:

Klin. Wschr. 43 (1965) 233

L e b e n s l a u f

Als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Friedrich Trampel und dessen Ehefrau Hildegard, geb. Stephan, wurde ich am 16. Dezember 1939 in Zwickau / Sa. geboren. Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Volksschule, anschließend die Oberschule in Zwickau bis zum Abitur im Jahre 1957. Da zu dieser Zeit nur Arbeiter-und Bauernkinder zum Studium zugelassen wurden, siedelte ich illegal in die Bundesrepublik über. Nach Absolvierung eines Ergänzungskurses zum Ost-Abitur begann ich mein ursprünglich vorgesehenes Studium der Pharmazie 1959 mit dem 2-jährigem Praktikum in einer Apotheke in Lauf/Pegnitz und legte nach dieser Zeit das Vorexamen ab. Ich wechselte auf das Medizin-Studium über und begann damit im Sommersemester 1961 am der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen, wo ich im August 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Februar 1964 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 26. Februar 1965 heiratete ich den Privat-Dozenten Dr. med. Kurt Bachmann.

Nach Abschluß des 11. Semesters werde ich an der Universität zu Erlangen das medizinische Staatsexamen ablegen.

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck
- J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -